

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Chlormethiazoltherapie in der Chirurgie

Untersuchungen zur Nierenfunktion
unter Chlormethiazolinfusion

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von
Thomas Michael Thaut
aus Hamburg

Marburg 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0029

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn

Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

Chlormethiazoltherapie in der Chirurgie

Untersuchungen zur Nierenfunktion
unter Chlormethiazolinfusion

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von
Thomas Michael Thaut
aus Hamburg

Marburg 1976

Chlormethiazoltherapie in der Chirurgie

Untersuchungen zur Narkosefunktion
unter Chlormethiazolnarkose



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
am : 5.11.1976

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. D. Maroske
Correferent:	Prof. Dr. H. Bernhardt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Chemische Wirkung von Chlormethiazol	1
1.2 Pharmakologische Wirkung im Tierversuch	1
1.3 Pharmakologische Wirkung am Menschen	3
1.4 Therapeutischer Gebrauch von Chlormethiazol	4
1.5 Bekannte Komplikationen nach Gabe von Chlormethiazol	4
1.6 Eigene Fragestellung	5
2. METHODIK	5
2.1 Untersuchung des Krankenmaterials	5
2.2 Methodik der Tierexperimente	7
2.2.1 Versuchstiere	7
2.2.2 Durchführung der Clearance	7
2.2.3 Bestimmungsmethoden	9
2.2.4 Statistik	9
3. ERGEBNISSE	10
3.1 Untersuchung des Krankenmaterials	10
3.1.1 Patienten ohne Chlormethiazolbehandlung	10
3.1.2 Patienten mit Chlormethiazolbehandlung	12
3.1.2.1 Chlormethiazol - Dosierung	14
3.1.2.2 Kreislaufverhalten unter Chlormethia- zoltherapie	14
3.1.2.3 Atemverhalten unter Chlormethiazol- therapie	15
3.1.2.4 Flüssigkeitsbilanzierung unter Chlor- methiazoltherapie	15
3.1.2.5 Säure-Basenhaushalt unter Chlormethia- zoltherapie	17

3.2 Ergebnisse der Tierexperimente	18
3.2.1 Allgemeines Verhalten der Hunde	18
3.2.2 Chlormethiazol-Clearance (C_{Chl})	19
3.2.3 Vergleich der Nierenfunktion unter Pento- barbital-Natrium- und Chlormethiazol- Narkose	21
3.2.4 Vergleich der Nierenfunktion unter Chlor- methiazol-Narkose bei Acidose und Alkalose	24
3.2.5 Chlormethiazol-Clearance	25
3.2.6 Urinflow und Urinacidität	27
4. DISKUSSION	28
5. ZUSAMMENFASSUNG	37
6. LITERATURVERZEICHNIS	38

1. E I N L E I T U N G

1.1 Chemische Wirkung von Chlormethiazol

Chemisch ist Chlormethiazol das Salz der Thiazolhälfte des Aneurins (Vitamin B₁): Di - 4 - methyl - 5 (2 - Chloräthyl) - thiazol - äthandisulfonat. Das Äthandisulfonat ist eine kristalline Substanz mit relativ guter Stabilität und Wasserlöslichkeit, die stark sauer reagiert (2 %ige Lösung: pH 2,9). Die Löslichkeit nimmt mit steigendem pH ab; in den Handel kommt Chlormethiazol als 0,8 %ige Lösung mit dem pH 6,5.

Chlormethiazol wird nach oraler und intravenöser Applikation schnell und vollständig eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 69 - 96 % mit dem Urin, zu 2 - 17 % mit den Faeces. Etwa 3 Stunden nach Zufuhr von Chlormethiazol sind etwa 70 % der zugeführten Menge ausgeschieden. Weder Chlormethiazol noch seine Hauptmetaboliten sind an Eiweiß gebunden (ALLGEN, LINDBERG, ULLBERG, 1963). Nach HERBERTZ und REINAUER (1971) findet der Metabolismus im wesentlichen in der Leber statt, wo innerhalb von 20 Stunden 50 % der zugeführten Menge an Chlormethiazol umgesetzt werden. Das Hauptstoffwechselprodukt ist 2-Hydroxy-4-methyl-thiazolacetyl-glycin, Weitere wichtige Stoffwechselprodukte sind 4-Methyl-thiazolacetyl-glycin und 4-Methyl-thiazolessigsäure.

1.2 Pharmakologische Wirkung im Tierversuch

Chlormethiazol hat eine antikonvulsive, sedative und hypnotische Wirkung. Es ist etwa 20 - 50 mal stärker wirksam als der Thiazolanteil des Thiamin. Es inhibiert durch 2 Aminopyridin, Megimid und O₂ Krämpfe, zeigt aber bei durch Insulin und Strychnin hervorgerufenen Krämpfen keine Wirkung.

Eine hypnotische Wirkung läßt sich bei Mäusen ab 100 mg Chlormethiazol pro kg Körpergewicht (KG) erzielen. Eine schnelle i.v.-Injektion vom 100 mg/kg KG bewirkt beim Kaninchen unmittelbares Einschlafen (Dauer: 16 Min.), eine langsame i.v.-Zufuhr von 150 mg/kg KG nach 4 Minuten muskuläre Atonie, nach 10 Minuten Erlöschen des Corneareflexes für 35 Minuten; die Schlafdauer beträgt in diesem Falle etwa 70 Minuten. Sie ist verschieden je nach Art der Verabreichung und zeigt speziesabhängige Varianten (LECHAT, 1966).

Neben den bereits erwähnten Wirkungen des Chlormethiazol läßt sich eine Beeinflussung verschiedener Nervenzentren beobachten:

Bei Katzen werden hervorgerufene Rindenpotentiale vermindert und aufgehoben. Die hemmende Wirkung auf das Atemzentrum ist bei Hunden geringer ausgeprägt als bei Kaninchen. Die durch Dextromoramide hervorgerufene Atemdepression wird verstärkt (LECHAT, 1966).

Auch das Thermoregulationszentrum wird beeinflusst und zwar im Sinne einer Hypothermie: z.B. führt eine perorale Zufuhr von 100 mg/kg bei der Ratte für etwa 6 Stunden zu einer Senkung der Rektaltemperatur um 3°C . Auch bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen erfolgt eine zentrale Temperatursenkung. Außerdem hat Chlormethiazol einen antipyretischen Effekt. Es wirkt der durch Pyrogene biologischen Ursprungs hervorgerufenen Hyperthermie entgegen.

Das Brechzentrum wird von Chlormethiazol gehemmt. Die Dauer entspricht annähernd dem hypnotischen Effekt. Bei Hunden wird der Brechreiz auf Apomorphin geblockt (LECHAT, 1966).

Die Herz-Kreislaufwirkung läßt sich folgendermaßen beschreiben: Beim Hund folgt der Injektion von 50 - 100 mg/kg eine kurzdauernde Tachykardie, der Blutdruck fällt systolisch um etwa 10 - 20 mmHg ab. Ein eventuell erhöhter Blutdruck wird vorübergehend gesenkt, die durch Adrenalin hervorgerufene reflektorische Brachykardie wird unterdrückt. Es ergibt sich keine Veränderung der Reaktion auf Acetylcholin und Nicotin (LECHAT, 1966).

Bei der glatten Muskulatur der Bronchien und des Ileum wird die kontraktile Wirkung von Acetylcholin, Prostigmin, Histamin und Barium herabgesetzt.

1.3 Pharmakologische Wirkung am Menschen

Beim Menschen hat Chlormethiazol eine sedativ-hypnotische, antikonvulsive Wirkung. Eine i.v.-Injektion erzeugt einen Schlafzustand, der anfangs sehr tief ist und mit Muskeler schlaffung, abgeschwächten Reflexen und Miosis einhergeht, dann aber ähnlich dem physiologischen Schlaf rasch oberflächlich wird. Der Schlafzustand ist mit Infusionen beliebig ausdehnbar. Die Patienten reagieren auf Schmerzen, zeigen jedoch nach dem Erwachen hierfür eine Amnesie. Die Atemamplitude und -frequenz steigen etwas an.

Im Anschluß an die Injektion, besonders wenn sie schnell erfolgt, treten bisweilen eine Tachykardie und eine Blutdrucksenkung (10 - 20 mmHg systolisch) auf, worauf jedoch rasch eine Normalisierung erfolgt (SATTES, 1966).

1.4 Therapeutischer Gebrauch von Chlormethiazol

Chlormethiazol ist als Sedativum mit breitem Indikationsgebiet, guter Verträglichkeit und Steuerbarkeit bekannt. Hauptsächlich wurde es bisher zur Therapie von Unruhe- und Kramp fzuständen im Alkoholdelirium (SCHEID, HUH N, 1964; LEIVONEN, STENIJ, THESLEFF, 1966; HUHN, BÜCKER, 1966; SALUM, 1966; SATTES, 1966) sowie bei cerebralsklerotischen und posttraumatischen Unruhezuständen angewendet. Eine gute therapeutische Wirksamkeit besteht bei Entzugerscheinungen nach Medikamentensucht (HUFFMANN, 1966; SATTES, GLATT, GASTAGER, 1966), chronischer Alkoholkrankheit (HUFFMANN, 1966), Unruhezuständen psychotischer und toxischer Art, bei neurotischen und cerebralsklerotischen Schlafstörungen, epileptischen Wesensänderungen und beim Status epilepticus.

Auch bei Angstzuständen, Depressionen, chronischen Schmerzzuständen, arteriosklerotisch bedingten Unruhe- und Verwirrtheitszuständen, sowie akuten Manien hat sich eine gute therapeutische Wirksamkeit gezeigt (GASTAGER, HAAS, WEINKAMMER, 1964; BERGENER, NELLER, 1966; HUFFMANN, 1966; HUHN, BÜCKER, 1966; LUNDQUIST, 1966). Im klinischen Bereich wurde Chlormethiazol auch zur Narkose erfolgreich verwendet (HUFFMANN, 1966; LUNDQUIST, 1966).

1.5 Bekannte Komplikationen nach Gabe von Chlormethiazol

Als unerwünschte Nebenwirkung treten hauptsächlich ein initialer passagerer Blutdruckabfall (GASTAGER, HAAS, WEINKAMMER, 1964; HUFFMANN, 1966; SVEDIN, 1966; SCHMEHLING, 1967), eine Atemdepression (SCHMEHLING, 1967), manchmal eine Sucht und gelegentlich allergische Erscheinungen (LUNDQUIST, 1966, HUFFMANN, 1966) auf.

Als weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind Magenbeschwerden, Bronchitis, Niesreiz, Hämolyse bei Chlormethiazollösungen von mehr als 0,8 %, Übelkeit, Brechreiz, Sodbrennen, Brennen in Hals und Nase, Tränen der Augen, Hustenreiz, Venenwandreizungen, Hypothermie, Glucosurie, Euphorie und bei respiratorischer Insuffizienz und Zunahme der Hypoventilation (BURMEISTER, IBE, BEYER, 1966; GASTAGER, HAAS, WEINKAMER, 1964; HUFFMANN, 1966; SCHMEHLING, 1967; SVEDIN, 1966) bekannt geworden.

1.6 Eigene Fragestellung

Ungünstige Wirkungen auf die Nierenfunktion sind bisher nicht bekannt. MAROSKE und NABER haben bei Chlormethiazol-Narkosen am Hund jedoch eine starke Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet. Das veranlaßte uns, diese bisher nicht bekannte Nebenwirkung des Chlormethiazol im Tierexperiment näher zu untersuchen. Außerdem wollten wir anhand von Patientenbeobachtungen feststellen, ob derartige Komplikationen bei der Chlormethiazol-Therapie sicher nachzuweisen sind.

2. M E T H O D I K

2.1 Untersuchung des Krankenmaterials

Aus dem Patientengut der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn wurden die Krankenblätter der Jahrgänge 1967 - 1969 gesichtet. Es wurden sämtliche Fälle mit Schädelhirntraumen berücksichtigt, da Chlormethiazol in der Chirurgie besonders bei posttraumatischen Unruhezuständen zur Sedierung verwendet wurde.

Von allen hier in Betracht kommenden Krankenblättern wurde eine Diagnoseliste angefertigt. Sie enthält eine Aufteilung der Schädelhirntraumen in: Commotio cerebri, Contusio cerebri, Schädelbasisfraktur, intracranielle Blutungen (subdurales und epidurales Hämatom), Kalotten- und Gesichtsschädelfrakturen.

Während allgemein nur die Anzahl der einzelnen Verletzungsarten bei Schädelhirntraumen interessierte, wurden bei den Patienten mit Chlormethiazoltherapie nachfolgende Punkte besonders beachtet: Neben den Personalien der Patienten, der Krankenblattnummer sowie der Anzahl der Tage des stationären Aufenthaltes wurde die Diagnose mit Nebendiagnosen, eventuellen Operationen und Nebenoperationen berücksichtigt. Besonderer Wert wurde auf die Feststellung von Komplikationen sowie die Beurteilung der Kreislaufverhältnisse gelegt. Infusionen und Medikamente mit Angabe der Menge erfaßten wir an den Tagen, an denen Chlormethiazolgaben verzeichnet waren. Wegen der Fragestellung dieser Arbeit waren Einfuhr und Ausfuhr sowie die Gesamtmenge an Chlormethiazol und auch die Chlormethiazolgabe pro Stunde von besonderem Interesse, da aus diesen Werten Rückschlüsse auf eine eventuelle Beeinträchtigung der Nierenfunktion möglich sind. Schließlich wurden der Entlassungszustand bzw. bei Eintritt des Exitus letalis die pathologische Diagnose und Todesursache erfaßt.

Anzahl, Mittelwert und Streuung wurde von folgenden Angaben errechnet: Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsfrequenz, Einfuhr und Ausfuhr an Chlormethiazoltagen sowie die Chlormethiazol-Einfuhr in ml (0,8 %ige Lösung) pro Stunde. Insbesondere wurde überprüft, ob Blutdruckabfälle und Atemdepressionen aufgetreten waren.

2.2 Methodik der Tierexperimente

2.2.1 Versuchstiere -----

Die Versuche wurden an Bastardhunden beider Geschlechter durchgeführt, das Alter lag zwischen 2 und 8 Jahren. Die Tierhaltung erfolgte in geschlossenen Räumen mit 2 - 3 Hunden in einem Zwinger. Das mittlere Körpergewicht betrug $13,6 \pm 2,5$ kg. Vor jedem Experiment wurde den Tieren sechs Stunden lang kein Futter und Wasser gereicht. Die Ernährung erfolgte mit Latz-Hundefutter und Wasser ad libitum.

2.2.2 Durchführung der Clearance -----

Unsere Untersuchungen wurden in zwei verschiedenen Narkosen begonnen. Zunächst wurden die Tiere zur Festlegung von Kontrollwerten mit Pentobarbital-Natrium in einer Dosierung von 30,0 mg/kg Körpergewicht (KG) narkotisiert. Nach mindestens drei Tagen Pause wurde ein Experiment in Chlormethiazol-Narkose durchgeführt. Einer initialen schnellen i.v.-Infusion von 80 - 150 ml der 0,8 %igen Chlormenthiazol-Lösung folgte zur Aufrechterhaltung der Narkose eine Infusionsgeschwindigkeit von 3,0 - 4,0 ml/min unter klinischer Kontrolle der Narkosetiefe. Mit dieser Dosierung war eine gleichbleibende Narkosetiefe der Hunde zu erreichen; sie reagierten noch auf starke Schmerzreize mit Abwehrbewegungen. In der Pentobarbital-Natrium-Narkose wurde statt der Chlormenthiazol-Infusion eine 5 %ige Glukoselösung in der gleichen Menge verabreicht, um bei beiden Versuchsorten zwecks späterer Vergleichbarkeit die gleiche Einfuhrmenge voraussetzen zu können. Nach Einfuhr von insgesamt 200 ml der Chlormethiazol- bzw. Glukoselösung - in der Regel auch 30 Minuten - injizierten wir die Initialdosen von

Inulin (200 mg) und Para-Aminohippursäure (PAH, 150 mg/kg KG). Danach erfolgte die Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung, die 10 % Mannitol, 0,08 % Inulin und 0,33 % PAH enthielt. Die Infusion erfolgte mit der Infusionspumpe Unita II b der Firma Braun (Melsungen) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 8 ml/min. Bis zum Beginn der Clearanceperioden wurde 30 Minuten abgewartet, um annähernd ein steady-state für den Inulin- und PAH-Spiegel zu erreichen. Für die Clearanceuntersuchungen wurde der Urin in 10-Minuten-Portionen gesammelt. Die Blutentnahme erfolgte jeweils in der Mitte einer Abnahmeperiode aus einer in der Arteria femoralis gelegenen Punktionskanüle, die gleichzeitig eine fortlaufende Registrierung von Puls und Blutdruck über ein Statham-Element gestattete. In dieser Weise wurden je acht Experimente unter Pentobarbital-Natrium- und Chlormethiazol-Narkose durchgeführt.

Der während der Chlormethiazol-Narkose gewonnene Urin zeigte eine deutlich saure Reaktion; somit wurde eine weitere Versuchsreihe erforderlich. Um die Wirkung des Urin pH auf die Clearance zu überprüfen, erfolgte eine Alkalisierung. Sie wurde nach drei Clearance-Perioden durch Infusion einer 4 %igen NaHCO_3 -Lösung, die die gleichen Konzentrationen an Mannitol, PAH und Inulin enthielt, erzielt. Wiederum wurde zunächst 30 Minuten abgewartet und dann die Clearance fortgeführt. In diesem zweiten Teil des Versuches wurde nochmals über drei Perioden Blut und Urin entnommen. Unmittelbar nach jeder Urinsammelperiode wurde der Urin pH mit einem pH-Meter (Radiometer Copenhagen, pH Meter 22, Type PHM 22p) bestimmt. Die Messungen des aktuellen Blut pH und des Base-Excess erfolgte mit der Astrup-Methode (Radiometer Copenhagen, Astrup). Diese Untersuchung wurde an sieben Hunden durchgeführt.

2.2.3 Bestimmungsmethoden

Inulin wurde nach der Methode von WALSER u. Mitarb. (1955), PAH nach dem von BRATTON u. MARSHALL (1939) angegebenen Verfahren bestimmt. Die Kreatininbestimmung geschah nach der Methode von POPPER u. Mitarb. (1937), die Bestimmung des Chlormethiazols nahmen wir nach der von ALLGEN u. Mitarb. (1963) aufgezeigten Methode vor. Mit der letztgenannten Methode konnten $55,6 \pm 4,5$ % Chlormethiazol aus dem Serum und $47,8 \pm 5,7$ % aus dem Urin ausgeschüttelt werden. Für die Berechnungen wurde der auf 100 % korrigierte Wert verwendet. Die Messungen erfolgten mit einem Beckmann-Spektralphotometer bei 258 m μ .

2.2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden aus den Versuchsreihen die Mittelwerte und Streuung nach den üblichen Regeln berechnet. Die Kontrolle auf Signifikanz gegen den Kontrollwert erfolgte nach dem Student-t-Test. Die Korrelation der Kurven wurde nach der üblichen Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Untersuchung des Krankenmaterials

3.1.1 Patienten ohne Chlormethiazolbehandlung -----

Im Zeitraum vom 1. Januar 1967 bis zum 31. Dezember 1969 kamen in der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg/Lahn insgesamt 1348 Patienten mit isoliertem Schädelhirntrauma oder multiplen Verletzungen mit Schädelhirnbeteiligung zur stationären Aufnahme. Die Tabelle 1 zeigt eine Aufteilung dieses Patientenkollektivs nach verschiedenen Graden und Formen des Schädelhirntraumas. 1030 Patienten - das entspricht 74,7 % - boten anamnestisch oder aufgrund der klinischen Befunde das Bild der Commotio cerebri, eine Contusio cerebri wurde bei 10,1 % nachgewiesen. Knöcherne Verletzungen des Schädels mit und ohne intracranielle Blutung fanden sich bei insgesamt 209 Patienten (15,2%).

69 Patienten verstarben während des Klinikaufenthaltes, die Letalität betrug damit 5,0 %. Die meisten Todesfälle fanden sich bei polytraumatisierten Patienten. Bei 45 Patienten stand im Vordergrund der Todesursache eine schwere zentrale Hirnschädigung, 11 Patienten kamen unter dem Bild des Herz-Kreislaufversagens bei schwerem hämorrhagischem Schock ad exitum. 3 der Patienten verstarben unerwartet unter dem Bild der fulminanten Lungenembolie, die sich bei der Sektion bestätigte. Eine schwere Pneumonie mit tödlichem Ausgang entwickelte sich bei 3 Patienten. Einen Patienten verloren wir durch eine Arrosionsblutung aus dem Truncus brachiocephalicus bei liegender Trachealkanüle. Ein anderer Patient mit Mehrfachfrakturen und Commotio cerebri kam unter dem Bild einer schweren Fettembolie

ad exitum. In 4 Beobachtungen blieb die Todesursache bei nicht durchgeführter Sektion ungeklärt. Eine Patientin mit leichter Commotio cerebri verstarb an den Folgen unfallunabhängiger Erkrankungen (Tumorkachexie).

Diagnose	Anzahl d.Pat.	% der Ges.Zahl	männl. Pat.	weibl. Pat.	mittl. Alter	Exitus
Commotio cerebri	1030	74,4	768	262	29,4	6
Contusio cerebri	139	10,1	98	41	24,8	31
Kalottenfraktur	99	7,2	68	31	25,2	13
Gesichtsschädel- fraktur	59	4,3	39	20	29,8	2
Schädelbasis- fraktur	35	2,5	26	9	24,2	9
intracranielle Blutung	16	1,2	14	2	43,8	8

Tabelle 1 : Aufteilung der 1378 Patienten mit isoliertem Schädelhirntrauma bzw. Mehrfachverletzungen mit Schädelhirnbeteiligung, die in den Jahren 1967-1969 stationär aufgenommen wurden. Bei polytraumatisierten Patienten wurde nur eine Diagnose, und zwar die des Schädelhirntraumas, in die Tabelle übernommen

Todesursache	Ges. Zahl	Com- mo- tio	Con- tu- sio	Schädel- basis- fraktur	Kalot- ten- fraktur	Gesichts- schädel- fraktur	intra- cran. Blutung
Zentraler Tod	45	1	22	9	6	1	6
Herz-Kreislauf- versagen	11	2	5		3		1
Ungeklärt	4		2		2		
Lungenembolie	3				2		
Pneumonie	3		2				1
Fettembolie	1	1					
Unfallunabhängi- ger Tod	1	1					
Verblutung durch Arrosionsblutung b. Trachealkanüle	1						1

Tabelle 2 : Anzahl der Todesfälle und Todesursachen bei isolierten und mit anderen Verletzungen kombinierten Schädelhirntraumen.

3.1.2 Patienten mit Chlormethiazolbehandlung

65 der in Tabelle 1 aufgezeigten Patienten mit Schädelhirnverletzungen wurden während des stationären Aufenthaltes wegen schwerer Unruhezustände mit Chlormethiazol sediert. Das mittlere Alter dieser 60 Männer und 5 Frauen betrug $39,3 \pm 21,7$ Jahre.

Die Tabelle 3 zeigt die Diagnosen dieses Patientenkollektivs.

Anzahl	Diagnose
32	Contusio cerebri
20	Schädelbasisfraktur
12	Commotio cerebri
6	Kalottenfraktur
3	Epidurales Hämatom

Tabelle 3 : Diagnosen der 65 Patienten mit Schädelhirntraumen, die mit Chlormethiazol behandelt wurden.

Während 32 dieser Patienten ein isoliertes Schädelhirntrauma mit einer Commotio cerebri in 8, einer Contusio cerebri in 15, einer Schädelbasisfraktur in 7 und einer Kalottenfraktur in 2 Fällen aufwiesen, zeigten 11 Patienten mehrfache Schädelhirnverletzungen. Dabei erlitten 7 Patienten neben einer Schädelbasisfraktur eine schwere Contusio cerebri. Die verbleibenden 22 Patienten dieses Kollektivs zeigten neben dem Schädelhirntrauma andere Organverletzungen, wie sie in Tabelle 4 aufgeführt sind. Die häufigsten Begleitverletzungen der Patienten bestanden in Rippenserienfrakturen in 8 und in Becken- sowie Schenkelhalsfrakturen in jeweils 7 Fällen. 7 Patienten aus diesem Kollektiv verstarben während des stationären Aufenthaltes.

In 5 Fällen fand sich als Todesursache ein zentral bedingtes Herz-Kreislaufversagen, einmal führte eine Beckenvenenthrombose mit rezidivierender Embolie zur Pneumonie.

Anzahl	Nebendiagnose
8	Rippenfraktur
7	Beckenfraktur
7	Schenkelhalsfraktur
3	Thoraxkontusion
2	BWK - Fraktur
2	HWS - Schleudertrauma
1	Lungenkontusion
1	Zahnfrakturen
1	Querschnittslähmung bei Wirbelfraktur

Tabelle 4 : Begleitverletzungen bei den mit Chlor-methiazol behandelten Patienten mit Schädelhirntraumen.

		n	$\bar{x}$	$\pm s$
Alter	Jahre	65	39,3	21,7
RR systolisch	mmHg	40	157,6	16,5
RR diastolisch	mmHg	40	97,4	10,6
Puls/min		39	117,6	18,2
Einfuhr	ml/Tag	59	1847	860
Ausfuhr	ml/Tag	59	1003	540
Chlormethiazol-Einfuhr	ml/Tag	86	728	388
Chlormethiazol-Dosis	ml/Std.	74	54,3	24,4

Tabelle 5 : Einige Angaben über die 65 mit Chlor-methiazol therapierten Patienten mit Schädelhirntraumen.

3.1.2.1 Chlormethiazol - Dosierung

Chlormethiazol wurde in der Regel nach einer Initialdosis von 100 - 200 ml unter strenger Beobachtung mit einer Infusionsmenge von $54,3 \pm 24,4$ ml pro Stunde ($n = 65$) verabreicht. Diese Dosierung war nur in wenigen Fällen über mehrere Tage zur Behandlung der psychomotorischen Unruhe erforderlich. Im Mittel wurden 728 ± 388 ml ($n = 86$ Behandlungstage) pro 24 Stunden infundiert. Viele Patienten benötigten nur eine intermittierende Sedierung.

Eine 81 Jahre alte Patientin mit frontobasaler Gesichtsschädelfraktur und Stammhirncontusion verstarb akut unter der Infusion von Chlormethiazol. Am 4. Tag nach dem Unfall wurde wegen starker psychomotorischer Unruhe eine Sedierung mit Chlormethiazol begonnen. Nach einer Initialdosis von 50 ml wurde die Chlormethiazolinfusion auf eine Infusionsgeschwindigkeit von 30 ml/Std. (= 600 Tropfen) eingestellt. Als die Patientin während eines Zeitraumes von 10 Minuten unbeobachtet blieb, hatte sie durch Zug die Dosiervorrichtung am Infusionsschlauch geöffnet, was ein schnelles Einlaufen von 350 ml Chlormethiazol zur Folge hatte. Die Patientin hatte infolge dieser schnellen Infusion einen Atemstillstand bekommen. Durch sofortige Beatmung und Reanimation ließ sich ein Herzstillstand nicht vermeiden; die Patientin kam ad exitum. Bei der Sektion ergaben sich als Todesursache: Herzkreislaufversagen bei Hirnödemen, frontobasaler Hirncontusion und Bronchopneumonie.

3.1.2.2 Kreislaufverhalten unter Chlormethiazoltherapie

Der unter der Chlormethiazoltherapie in kurzen Zeitabständen gemessene Blutdruck von 40 Patienten zeigte bei Einleitung der Chlormethiazolinfusion im Mittel

157,6 $\pm$ 16,5 mmHg für den systolischen und 97,4 $\pm$ 10,6 mmHg für den diastolischen Blutdruck, wobei die Pulsfrequenz 117 $\pm$ 18,2 betrug. Nur 6 dieser Patienten zeigten unter der Therapie von Chlormethiazol bisweilen einen Blutdruckabfall, wobei aber kein Zusammenhang mit der Chlormethiazoldosis festgestellt werden konnte. In einem Fall wurden z.B. pro Tag 1200 ml Chlormethiazol infundiert, ohne daß sich auffällige Veränderungen des Kreislaufverhaltens ergaben. Diese 6 Patienten kamen alle ad exitum, jedoch nicht wegen eines Blutdruckabfalles, sondern wegen der schwerwiegenden Verletzungen. Der Blutdruck fiel am Todestag stark ab, ohne daß hier auffallend sediert wurde. An anderen Tagen waren weitaus höhere Dosen gegeben worden, ohne daß eine negative Kreislaufreaktion beobachtet werden konnte.

3.1.2.3 Atemverhalten unter Chlormethiazoltherapie

Bei 8 der 65 Patienten kam es unter der initialen Infusion von Chlormethiazol zu einer kurzzeitigen Atemdepression. Dabei genügten in 4 Fällen bereits 100 ml, die über 5 Minuten infundiert wurden. In einem Fall waren dies 200 ml über 15 Minuten. 4 Patienten zeigten diese Atemdepression nur sehr kurzzeitig und bedurften keiner besonderen Behandlung; nach einer kurz andauernden Apnoe kam es wieder zur regelmäßigen Atmung. Bei 4 Patienten mußte über 1 - 2 Minuten mit dem Rubenbeutel beatmet werden, im weiteren Verlauf war das Verhalten der Atmung in sämtlichen Fällen normal.

3.1.2.4 Flüssigkeitsbilanzierung unter Chlormethiazoltherapie

Bei 59 der 65 Patienten aus diesem Kollektiv zeigt die am ersten Tag der Chlormethiazoltherapie erfolgte Flüssigkeitsbilanzierung eine Gesamteinfuhr von 1860 $\pm$ 860 ml und eine Ausfuhr von 1003 $\pm$ 540 ml für 24 Stunden. Die Abbildung 1 zeigt eindeutig, daß

keine Abhängigkeit der Flüssigkeitsbilanz von der Chlormethiazoldosis pro 24 Stunden besteht. Mit steigender Infusionsmenge der 0,8 %igen Chlormethiazol-lösung nimmt die Differenz zwischen Gesamteinfuhr und Ausfuhr der Flüssigkeit nicht zu. Die Streuung der Einzelwerte ist ausgesprochen groß.

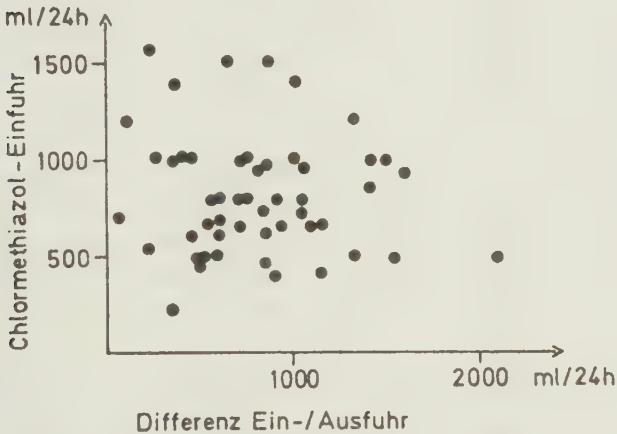


Abbildung 1 : Darstellung der Beziehung zwischen der täglichen Chlormethiazol-Einfuhr und der Differenz an Einfuhr und Ausfuhr der Flüssigkeit/24 Stunden.

x = Differenz Einfuhr - Ausfuhr
y = Chlormethiazol-Einfuhr
Y = a + b x
 $\bar{x}$ = 828 ± 421 ml
 $\bar{y}$ = 782 ± 272 ml
n = Anzahl der Wertpaare 50
r (Korrelation) = 0,0195
(Abweichungsmaß) = 277,84
b = 0,0125
a = 771,65

3.1.2.5 Säure-Basenhaushalt unter Chlormethiazoltherapie

Chlormethiazolmenge ml/Tag	Standard-Bicarbonat mVal/l	Base-Excess mVal/l
700	23,2	- 1,0
400	20,6	- 4,5
450	20,3	- 4,9
500	19,2	- 5,8
200	26,7	+ 3,5
100	31,3	+ 8,3
500	15,7	- 10,8
500	28,7	+ 5,0
1200	14,6	- 14,3
1050	15,4	- 11,5
750	16,8	- 5,7
600	15,4	- 9,8
500	15,4	- 9,8
800	16,8	- 11,8
800	15,4	- 9,8
1500	14,5	- 16,8

Tabelle 6 : Meßwerte für Standard-Bicarbonat und Base-Excess bei 16 Patienten nach den in der ersten Spalte angegebenen Chlormethiazolmengen.

Die Betrachtung der Meßwerte für Standard-Bicarbonat und den Base-Excess zeigt, daß offensichtlich eine Beziehung zu der verabreichten Menge an Chlormethiazol besteht. Patienten, die besonders große Mengen an Chlormethiazol erhielten, zeigten die deutlichsten Abnahmen des Standard-Bicarbonats und einen stark negativen Base-Excess. Die gleichzeitige Messung des pH des Blutes zeigte eine Acidose. Diese Acidose läßt sich zum Teil durch die Infusion der Chlormethiazollösung, zum Teil respiratorisch erklären.

3.2 Ergebnisse der Tierexperimente

3.2.1 Allgemeines Verhalten der Hunde

Da unsere Versuchstiere auf Chlormethiazol sehr unterschiedlich reagierten, war der zur Aufrechterhaltung der Narkose erforderliche Plasmaspiegel individuell recht different. Er lag im Durchschnitt bei $5,9 \pm 3$ mg%. Eine Dosierung nach dem Körpergewicht wie bei der Pentobarbital-Natrium-Narkose war für Chlormethiazol nicht möglich. Wegen dieser Schwierigkeit verloren wir unmittelbar nach Einleitung der Narkose 6 Hunde, hier trat plötzlich ein irreversibler Atemstillstand ein, gefolgt von einem Herz-Kreislaufstillstand. 4 Tiere verstarben innerhalb von 12 Stunden nach dem Experiment, sie erwachten nicht mehr aus der Narkose.

In der ersten Versuchsreihe betrug die Gesamtdosis an Chlormethiazol $3,82 \pm 0,32$ g je Tier, in der zweiten Serie (Untersuchungen in Acidose und Alkalose) waren es $5,36 \pm 1,81$ g. Die unterschiedliche Reaktion auf das Pharmakon ist auch daraus zu ersehen, daß ein 14 kg schwerer Hund z.B. eine Gesamtdosis von 6,0 g (428 mg/kg) tolerierte, während ein anderes 11,5 kg schweres Tier 6 Stunden nach der Untersuchung bei einer Gesamtdosis von 3,23 g (275 mg/kg) verstarb. Alle Hunde überlebten jedoch die Pentobarbital-Natrium-Narkose, hier gab es keine Schwierigkeiten der Atmung sowie des Herz-Kreislaufsystems.

Ein unterschiedliches Verhalten für den Puls und den Blutdruck in Chlormethiazol- und Nembutal-Narkose konnte nicht beobachtet werden. Die Messungen während der Versuche ergaben auch keine hypotonen Kreislaufzustände. Auch die verstorbenen Hunde zeigten zunächst stabile Kreislaufverhältnisse.

3.2.2 Chlormethiazol - Clearance (C_{Ch1})

In der ersten Gruppe (8 Hunde) wurde von uns ein durchschnittlicher Chlormethiazol-Plasmaspiegel von 74,1 g/ml mit einer Streuung von $\pm 22,5$ g/ml gemessen, wobei der höchste Wert 126,0 und der niedrigste 24,0 g/ml betrug. Die Chlormethiazol-Clearance wies dabei $4,4 \pm 1,09$ ml/min auf.

In der zweiten Gruppe (7 Hunde) zeigte sich in einer Acidose ein Plasmaspiegel von $56,9 \pm 31,6$ g/ml und in der Alkalose ein etwa gleichgroßer Wert, nämlich $56,3 \pm 29,0$ g/ml. Recht unterschiedlich in Acidose und Alkalose war die Chlormethiazol-Clearance; sie betrug $7,55 \pm 3,99$ ml/min bei saurem gegenüber $12,2 \pm 6,84$ ml/min bei alkalischem Urin.

Die Chlormethiazol-Clearance machte in der Acidose in beiden Gruppen 15 % der Inulin-Clearance (GFR) aus. Ein deutlicher Anstieg der C_{Ch1} erfolgt also in der Alkalose, und zwar nimmt sie in der Relation zur GFR um 57,2 % zu. Da der Chlormethiazol-Plasmaspiegel in Acidose und Alkalose gleich ist, besteht mit dem Ansteigen der C_{Ch1} , wie auch aus Abbildung 2 zu ersehen ist, kein Zusammenhang. Ebenso werden weder der Urinflow (Abbildung 3) noch die GFR (Abbildung 4) durch den Chlormethiazol-Plasmaspiegel direkt beeinflusst.

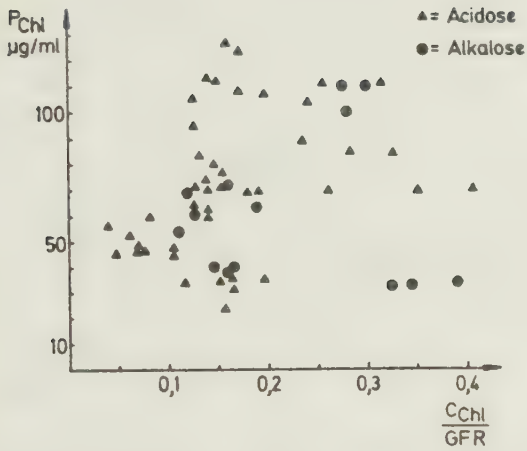


Abbildung 2 : Der Einfluß des Chlormethiazol-Plasma-
spiegels auf die Chlormethiazol-Clearance.

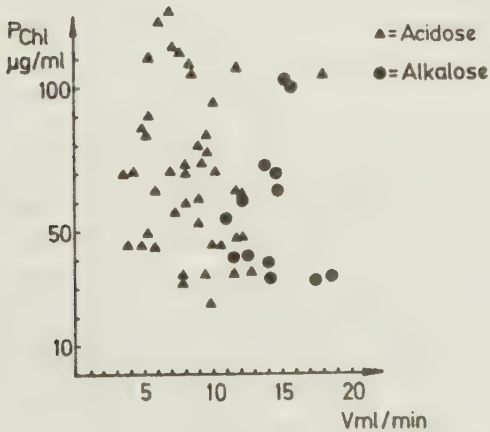


Abbildung 3 : Der Einfluß des Chlormethiazol-Plasma-
spiegels auf den Urinflow.

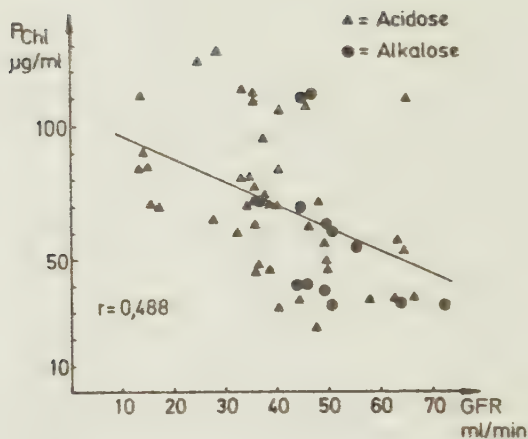


Abbildung 4 : Der Einfluß des Chlormethiazol-Plasma-
spiegels auf die GFR
($y = 105 - 0,87 x$)

3.2.3 Vergleich der Nierenfunktion unter Pentobarbital- Natrium- und Chlormethiazol-Narkose

Als Beispiel für den Untersuchungsverlauf in der ersten Gruppe sind in der Tabelle 7 die Ergebnisse von einem Hund angeführt. Während der Pentobarbital-Natrium-Narkose kommt es zu einer leichten Zunahme des Urinflow. Dieser steigt von 7,3 ml/min innerhalb von 40 Minuten auf 9,7 ml/min an. Die glomeruläre Filtration, gemessen mit der Inulin-Clearance, nimmt von 37,6 auf 45,9 ml/min zu. Die Kreatinin-Clearance nimmt nicht sicher von 51,2 auf 44,6 ml/min ab und die PAH-Clearance steigt um 1/3 von 61,2 auf 91,5 ml/min an. Unter der Chlormethiazol-Narkose nehmen alle Größen ab. Urinflow, glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion verringern sich auf 50 % der Ausgangswerte.

Zeit min	V ml/min	GFR ml/min	C _{Kreat.} ml/min	C _{PAH} ml/min	Chlormethazol				CCN			
					P µg/ml	UV µg/min	UV/P ml/min	T mg/min	GFR	C _{PAH}		
- 60	Pentobarbital-Na 30 mg/kg iv, Infusion von 150 ml 5%iger Glucoselösung, 200 mg Inulin und 1950 mg PAH iv											
- 31	Infusion A (10% Mannitol, 0,08% Inulin, 0,33% PAH, 0,9% NaCl) 8,0 ml/min, gleichzeitig Infusion von											
- 30	5,0%iger Glucoselösung 3,0 ml/min											
0 - 10	7,3	37,6		51,2	61,2							
10 - 20	8,5	40,6		45,9	67,0							
20 - 30	9,2	41,4		49,0	72,9							
30 - 40	9,7	45,9		44,6	91,5							
- 60	Infusion B (10,8% Chlormethazol, 5,0% Glucose) 100,0 ml											
- 57	Infusion B 3,0 ml/min											
- 31	200 mg Inulin und 1950 mg PAH iv											
- 30	Infusion A 8,0 ml/min, gleichzeitig Infusion B 3,0 ml/min											
0 - 10	8,1	34,0	41,9	66,2	69,8	449,0	6,43	1,924	0,186	0,075		
10 - 20	7,0	35,0	34,2	66,1	71,3	382,0	5,38	2,116	0,153	0,081		
20 - 30	3,6	16,9	18,6	35,6	69,8	213,0	3,06	0,964	0,101	0,086		
30 - 40	4,4	15,3	19,9	40,1	70,4	274,5	3,90	0,802	0,254	0,097		

Tabelle 7 : Clearance in Pentobarbital-Na- und Chlormethiazol-Narkose. Untersuchungen an einem männlichen Hund, 13,0 kg Körpergewicht.

V = Urinvolumen. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate (gemessen an der Inulin-Clearance). P = Plasmakonzentration. U = Urinkonzentration. T = Tubulärer Transport. C_{Chl} = Chlormethiazol-Clearance. C_{PAH} = p-Aminohippursäure-Clearance. C_{Kreat.} = Kreatinin-Clearance.

Die Zusammenfassung und die statistische Auswertung für diese Versuchsreihe mit 8 Tieren zeigt die Tabelle 8. Hierbei fallen - vergleicht man die Ergebnisse unter der Pentobarbital-Natrium- und der Chlormethiazol-Narkose - recht unterschiedliche Werte auf.

Der Urinflow sinkt im Mittel von $10,8 \pm 3,2$ auf $7,5 \pm 2,3$ ml/min also um 30,6 %. Die Inulin-Clearance und die Kreatinin-Clearance nehmen etwa in gleichem Maße von 44,4 auf 35,6 ml/min bzw. von 39,5 auf 29,0 ml/min ab; das ist gleichbedeutend einem Rückgang von 19,9 % bzw. 19,6 %. Diese Unterschiede sind mit $p = 0,001$

und $p = 0,01$ statistisch echt. Nicht zu sichern ist mit $p = 0,1$ die Verringerung der PAH-Clearance von 84,8 auf 68,9 ml/min um 18,8 %.

Daß sich Urinflow, GFR und C_{PAH} gleichsinnig in ihrer Abnahme verhalten, ist aus den Quotienten V/GFR ($0,24 \pm 0,07$ bzw. $0,24 \pm 0,09$) und C_{PAH}/GFR ($1,92 \pm 1,00$ bzw. $1,92 \pm 0,51$), die in der Pentobarbital-Natrium- und Chlormethiazol-Narkose die gleichen Werte aufweisen, zu ersehen.

		Pento- barbital - Na	Chlor- methiazol	P <
V	(ml/min)	$10,8 \pm 3,2$	$7,5 \pm 2,3$	0,001
GFR	(ml/min)	$44,4 \pm 5,6$	$35,6 \pm 16,0$	0,01
C_{Kreat}	(ml/min)	$39,5 \pm 6,7$	$29,0 \pm 11,1$	0,001
C_{PAH}	(ml/min)	$84,8 \pm 44,3$	$68,9 \pm 32,3$	0,1
V/GFR		$0,24 \pm 0,07$	$0,24 \pm 0,09$	
C_{PAH}/GFR		$1,92 \pm 1,00$	$1,92 \pm 0,51$	
P_{CM}	(γ /min)		$74,1 \pm 22,5$	
C_{CM}	(ml/min)		$4,4 \pm 1,09$	
C_{CM}/GFR			$0,14 \pm 0,06$	
C_{CM}/C_{PAH}			$0,11 \pm 0,15$	

Tabelle 8: Ergebnisse der Clearanceuntersuchungen an 8 Hunden (mittl. Körpergewicht = $13,1 \pm 1,8$ kg) in Pentobarbital-Natrium- und Chlormethiazol-Narkose.

3.2.4 Vergleich der Nierenfunktion unter Chlormethiazol-

Narkose bei Acidose und Alkalose

Wie in der ersten Gruppe die Tabelle 7, zeigt in der zweiten Versuchsreihe (7 Hunde) die Tabelle 9 die Ergebnisse und den Versuchsverlauf von einem Hund. In Tabelle 10 sind die Werte aller Versuchstiere und die statistische Auswertung dieser Gruppe zusammengefaßt.

Nach einer Alkalisierung des Urins steigt der Urinflow auffallend von 8,9 auf 12,4 ml/min, also um 39,3 % an. Die GFR und die tubuläre Sekretion ändern sich jedoch nicht. Der Urin-pH nimmt von 6,19 auf 7,38 zu, der Blut-pH erfährt eine Steigerung von 7,21 auf 7,33. Die Chlormethiazol-Infusion (pH der 0,8 % Lsg: 6,37) bewirkt eine metabolische Acidose. Bei einem pH des Blutes von $7,21 \pm 0,05$ beträgt der Base-Excess - 8,9 $\pm$ 3,5 mval/l.

Zeit min	V ml/min	GFR ml/min	C _{PAH} ml/min	Urin pH	Chlormethiazol				C _{chl} GFR	C _{chl} C _{PAH}	V GFR	C _{chl} / GFR V / GFR
					P µg/ml	UV µg/min	U/V P ml/min	T mg/min				
-60	Infusion B (0,8% Chlormethiazol, 5,0% Glucose) 75,0ml											
-57	Infusion B 4,0 ml/min											
-31	200 mg Inulin und 3075 mg PAH in											
-30	Infusion A (10,0% Mannitol, 0,08% Inulin, 0,33% PAH, 0,9% NaCl) 8,0 ml/min, gleichzeitig Infusion B 4,0 ml/min											
0-10	8,4	57,7	118,3	6,58	34,6	301,0	8,7	1,897	0,151	0,073	0,183	0,926
10-20	12,7	86,2	118,8	6,53	35,0	382,1	10,8	1,959	0,163	0,091	0,192	0,849
20-30	11,5	82,5	116,5	6,50	35,0	432,0	12,3	1,753	0,187	0,106	0,184	1,070
30-60	Infusion C (10,0% Mannitol, 0,08% Inulin, 0,33% PAH, 4,0% NaHCO ₃) 8,0 ml/min, gleichzeitig Infusion B 4,0 ml/min											
60-70	14,2	50,5	86,9	7,12	33,0	566,2	17,3	1,098	0,342	0,199	0,281	1,217
70-80	18,5	63,2	162,3	7,30	33,8	831,0	24,6	1,307	0,388	0,152	0,293	1,327
80-90	17,4	71,9	118,2	7,38	32,3	748,1	23,2	1,572	0,323	0,175	0,242	1,338

Tabelle 9: Clearance in Chlormethiazol-Narkose bei Acidose und Alkalose. Untersuchungen an einem männlichen Hund 20,5 kg Körpergewicht.
V = Urinvolumen, GFR = Inulin-Clearance, P = Plasmakonzentration, U = Urinkonzentration, T = tubulärer Transport.

		Acidose	Alkalose	P <
V	(ml/min)	8,9 ± 3,2	12,4 ± 3,6	0,01
GFR	(ml/min)	51,9 ± 12,5	51,8 ± 8,6	
C _{Kreat}	(ml/min)	43,7 ± 15,9	40,7 ± 9,5	
C _{PAH}	(ml/min)	110,5 ± 28,1	102,2 ± 39,7	
V/GFR		0,2 ± 0,05	0,28 ± 0,04	0,01
C _{PAH} /GFR		2,18 ± 0,63	2,15 ± 0,76	
P _{CN}	(µg/ml)	56,9 ± 31,6	56,3 ± 29,0	
C _{CN}	(ml/min)	7,55 ± 3,99	12,2 ± 6,84	0,1
C _{CHI} /GFR		0,14 ± 0,06	0,22 ± 0,01	0,05
C _{CHI} /C _{PAH}		0,07 ± 0,04	0,12 ± 0,07	0,05
Urin pH		6,19 ± 0,35	7,38 ± 0,36	0,001
Blut pH		7,21 ± 0,05	7,33 ± 0,05	0,01
Base Excess (mval/l)		-8,9 ± 3,5	+4,5 ± 4,1	0,001

Tabelle 10 : Ergebnisse der Clearanceuntersuchungen an 7 Hunden (mittl. Körpergewicht = 14,2 ± 1,3 kg) in Chlormethiazol-Narkose bei Acidose und Alkalose.

3.2.5 Chlormethiazol-Clearance

Unter der Infusion von 0,8 % Chlormethiazol konnte in der einen Gruppe mit 8 Hunden ein Plasmaspiegel für Chlormethiazol von 74,1 ± 22,1 µg/ml (s. Tab. 8) und in der anderen Gruppe mit 7 Hunden ein Plasmaspiegel von 56,9 ± 31,6 bzw. 56,3 ± 29,0 µg/ml (s. Tab. 10) erreicht werden. Bei diesen Plasmaspiegeln und gleichzeitiger Acidose betrug die Chlormethiazol-Clearance 4,4 ± 1,09 und 7,55 ± 3,99 ml/min. Während der Alkalose betrug die Chlormethiazol-Clearance 12,9 ± 6,84 ml/min. (s. Tab. 10). Bei acidotischer Stoffwechsellage betrug die Chlormethiazol-Clearance nur 14 % der glomerulären Filtration, bei einer Alkalose dagegen 22 %.

Abb. 5 zeigt nun eine lineare Beziehung zwischen Urinflow und Chlormethiazol-Clearance. Es besteht auch eine enge Beziehung zwischen Urin-pH und Chlormethiazol-Clearance.

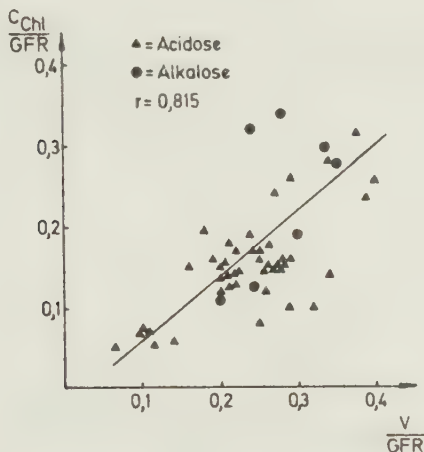


Abbildung 5 : Chlormethiazol-Clearance als Funktion des Urinflows in Abhängigkeit von der Inulin-Clearance. Ergebnisse von je 7 Experimenten in Acidose und Alkalose.

Je weiter der Urin-pH vom acidotischen in den alkalotischen Bereich verschoben wird, je größer wird die Clearance für Chlormethiazol (s. Abb. 6).

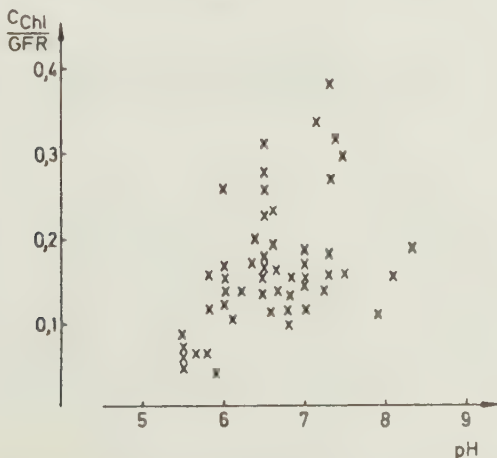


Abbildung 6 : Die Abhängigkeit der Chlormethiazol-Clearance von der Urinacidität.

3.2.6 Urinflow und Urinacidität

Messungen des Urinflows in Abhängigkeit vom Urin-pH zeigen, daß der Flow mit zunehmender Alkalisierung des Urins ansteigt und bei niedrigen pH-Werten stark abfällt (s. Abb. 7).

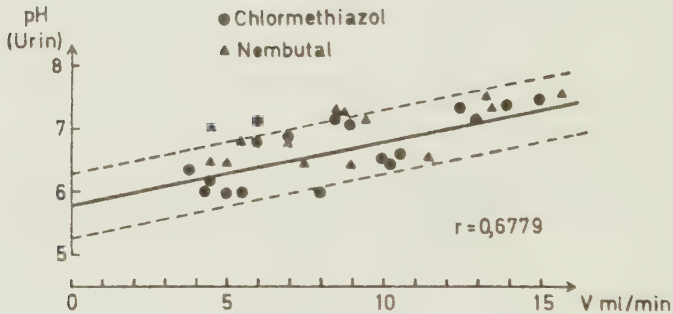


Abbildung 7 : Die Abhängigkeit des Urinflows von der Urinacidität.

4. DISKUSSION

Chlormethiazol wird seit seiner Einführung in die klinische Therapie als schnell wirkendes Beruhigungsmittel zunehmend verwendet. Dabei wird es besonders in der Neurologie zur Behandlung des Alkoholdelirs geschätzt (MADDEN, JONES u. FRISCH, 1969; GLATT u. FRISCH, 1969; GASTAGER, HAAS u. WEINKAMER, 1964; HUHN u. BÖCKER, 1967; BISCHOF, 1969; SCHEID u. HUHN, 1964; BÖCKER, 1973; SCHRECK, 1973; SATTES, 1964; GIACOBINI u. SALUM, 1961; FEUERLEIN, 1967). Neben der stark sedativen und hypnotischen Wirkung wird der antikonvulsiven Eigenschaft große Bedeutung beigemessen (FRITSCHKA u. BERGENER, 1964). Eine Kombinationstherapie mit anderen Neuroleptica war nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, die Chlormethiazol-Dosierung wurde richtig gewählt (SCHEID u. HUHN, 1964; BERGENER u. FRITSCHKA, 1965). Die Letalität des Delirium tremens wurde entscheidend gesenkt.

Auch in der Behandlung von Medikamentendelirien nach Mißbrauch von Barbituraten, Mebrobamat und Phenothiazin (SALUM, 1963; HUFFMANN, 1966; HUFFMANN u. LEVEN, 1965; GASTAGER, 1966) konnten mit Chlormethiazol Erfolge erzielt werden. Hier war jedoch manchmal eine Kombination mit anderen Psychopharmaka erforderlich.

Das Heroinentzugsdelir ließ sich durch Chlormethiazol in Kombination mit Diphenoxylat (Lamotil^R) gut therapieren (GLATT, LEWIS, WILSON, 1970; SVEDIN, 1966). Die sedierende Wirkung des Chlormethiazols reichte nicht aus, die autonomen Symptome des Delirs zu beseitigen.

In der Behandlung von Psychosen, psychomotorischer und cerebralsklerotischer Unruhezustände wird Chlormethiazol

in zunehmendem Maße eingesetzt. MANZ (1969) fordert zuvor eine exakte Diagnostik, um causale therapeutische Möglichkeiten nicht ungenutzt zu lassen und andererseits eine verminderte Toleranz des geschädigten Organismus gegenüber Psychopharmaka zu berücksichtigen. Gute Wirkung zeigte sich bei der Verwendung als Schlafmittel geriatrischer Patienten (KOBAL, 1973; DEICH, 1973). Dabei konnte die kurze Nachschlafdauer hervorgehoben werden (ZGAGA, 1971; LIPPERT, 1971). MAXION u. SCHNEIDER (1970) wiesen die Wirkung des Chlormethiazol auf den Schlafablauf nach und zeigten: die Wach- und Einschlafzeiten werden stark verkürzt, die Zeiten des tieferen und orthodoxen Schlafes werden länger. Die Dauer der REM-Schlafstadien (paradoxe Schlaf nach JOUVET), besonders der ersten REM-Schlafphase, wurde verkürzt. Qualitative Unterschiede der Wirkung auf den Schlafablauf wurden im Vergleich zu anderen sedierenden Medikamenten nicht gefunden. Geringe Toxizität, weitgehend fehlende Nebenwirkungen auf Herz- und Kreislauf-funktion sowie fehlende Hepatotoxizität veranlaßten zur Verwendung von Chlormethiazol in Kombinationsnarkosen (AUBERGER, 1968; KNAUFF, 1968; BENKE u. UNGER, 1970; DUNDEE, 1958; CONDIE u. TUNSTALL, 1970).

In die Therapie der Präeklampsie und Eklampsie ist Chlormethiazol eingeführt und hat sich gut bewährt. GESSLER, HEINZE u. SCHRÖDER (1966) therapierten eklamptische Anfälle von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bei bestehender Überwässerung. Die bestehende Überwässerung und Flüssigkeitszufuhr durch die Chlormethiazol-Therapie machten die Dialyse erforderlich. Verschlechterungen der Nierenfunktion konnten sie bei 10 behandelten Patienten nicht beobachten. Die Krampfsymptomatik ließ sich bei ausreichender Dosierung in jedem Fall kupieren, bzw. verhindern (NEUBÖSER u. HECKEROTH, 1974; DUFFUS,

TUNSTALL, CONDIE u. MAC GILLIVROY, 1969; SCHOLZ, 1969; BOLTE u. STEINBRÜCK, 1969). Hervorgehoben werden ein schneller Wirkungseintritt, gute individuelle Steuerbarkeit und der kreislaufstabilisierende Effekt. Unerwünschte Wirkungen wurden dabei weder bei der Gebärenden noch beim Neugeborenen beobachtet, und die perinatale Sterblichkeit konnte entscheidend gesenkt werden.

Der großen therapeutischen Breite des Chlormethiazols stehen vereinzelte Berichte von Intoxikation in suicidaler Absicht gegenüber (BURMEISTER, IBE u. BEYER, 1966; BRAUN u. LUNGERSHAUSEN, 1969; LUNDQUIST, 1966). SATTES (1969) und auch BAUER (1970) sprechen von der Suchtgefahr bzw. medikamentös gesteuerten Sucht bei Chlormethiazol. Eine strenge Indikationsstellung zur Verordnung des Medikamentes und eine starke Einschränkung der ambulanten Therapie sollten beachtet werden, denn "alle Medikamente, die bei Süchtigen als Ersatzmittel dienen können, müssen grundsätzlich in den Verdacht geraten, ihrerseits zur Sucht führen zu können" (SATTES).

Die von nahezu allen Autoren beschriebenen therapeutischen Erfolge seit der klinischen Anwendung von Chlormethiazol, beinhalten den Hinweis, möglichst nur unter stationären Bedingungen zu therapieren. HUHN u. BÜCKER (1967) fordern während der Chlormethiazolinfusion eine ständige sorgfältige Überwachung des Patienten, denn der mit Chlormethiazol erzielte Schlaf kann unbemerkt bei zu rascher Tropffolge in tiefe Bewußtlosigkeit übergehen. Damit besteht die Gefahr der mechanischen Atembehinderung durch Zurückfallen der Zunge. Aber auch eine vorübergehende Atemdepression kann auftreten und unbemerkt geblieben, eine schwere Komplikation darstellen. So verloren wir eine 81-jährige Patientin akut an den Folgen einer durch Chlormethiazolinfusion verursachten

und kurzzeitig unbemerkt gebliebenen Atemdepression. Die Sektion zeigte dann eine schwere frontobasale Hirnkontusion mit Hirnerweichung und eine schwere Bronchopneumonie. Die Schwere der unfallbedingten Verletzungen und die sich in den ersten 3 Tagen nach dem Unfallereignis ausgebildete Bronchopneumonie ließen eine erfolgversprechende Therapie ohnehin nicht erwarten; dennoch muß festgehalten werden, daß der Tod wahrscheinlich vorzeitig durch die Chlormethiazol-induzierte Atemdepression mit nachfolgendem irreversiblen Herzstillstand eintrat. 8 von 65 Patienten mit Schädel-Hirn-Traumen, die wegen starker Unruhezustände durch Chlormethiazolinfusion sediert wurden, zeigten eine kurzzeitige Atemdepression nach initialer Infusion zur Sedierung. In 4 Fällen war eine kurzzeitige Beatmung von 1 - 2 Minuten erforderlich, um die Atemdepression zu überwinden.

GSELL, OSSENKOPP u. WEIGELT (1972) berichten über einen therapieresistenten Herz- und Atemstillstand nach 600 ml der 0,8-%igen Chlormethiazol-Infusionslösung bei einem 36-jährigen Alkoholiker. Diese Autoren diskutieren den für Chlormethiazol nachgewiesenen Additions- und Potenzierungseffekt mit anderen Medikamenten (SVEDIN, 1966).

SCHMEHLING (1967) hebt in seiner Fallbeschreibung eines Atem- und Herzstillstandes bei einem 57-jährigen Patienten mit Alkoholdelir bei obstruktiver Ventilationsstörung nach oraler Gabe von 3 Tabletten Chlormethiazol hervor: Die Erregbarkeit des Atemzentrums ist bei chronischer CO₂-Retention herabgesetzt. Deshalb ist es denkbar, daß bei am Rande der Dekompensation stehenden Fällen schon eine geringe Dosis eines zentral dämpfenden Medikaments einen Atem- und Herzstillstand auslösen kann.

GEISLER u. HERBERG (1967) untersuchten den Einfluß von Sedativa auf die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen. Die Abnahme des Erregbarkeitsquotienten (Maß für die CO_2 -Empfindlichkeit des Atemzentrums) betrug bei Lungengesunden nur 25 %. Kranke mit chronisch obstruktiver Bronchitis zeigten nach Infusion von 0,8 % Chlormethiazollösung bis zum Einschlafen einen beträchtlichen Anstieg des arteriellen CO_2 -Druckes und einen Abfall des arteriellen O_2 -Druckes. Nach Unterbrechung der Chlormethiazolapplikation wurden die Ausgangswerte innerhalb weniger Minuten wieder erreicht. Sie konnten damit beweisen, daß bei bestehender respiratorischer Insuffizienz die Applikation atemdepressorisch weitender Pharmaka eine Zunahme der CO_2 -Retention bedingt und damit einen deletären Ausgang verursachen kann.

Eine andere seltene Komplikation der Chlormethiazol-Therapie stellt die bronchiale Hypersekretion dar (RAUCOULES, LEVEQUE u. LEVEQUE, 1960). SCHIESSEL u. SPORN (1974) beobachteten die Bildung eines Lungenabszesses und in einem anderen Fall eine starke Hypoxämie, die auf zahlreiche Mikroatelektasen, bedingt durch eine Bronchorrhoe zurückzuführen war. Sie fordern deshalb:

1. eine lang andauernde hochdosierte Chlormethiazolinfusion ist zu vermeiden,

2. ist eine hochdosierte i.v. Applikation nicht zu umgehen, so sollte intubiert werden.

Wir konnten derartige Beobachtungen einer Bronchorrhoe und der sich daraus ergebenden Komplikationen nicht machen. Erstens wurden unsere Patienten nur kurzzeitig mit Chlormethiazolinfusion sediert - bis zu 5 Tagen - und zweitens erfolgte die Sedierung unter strenger klinischer Kontrolle mit der bei all diesen Patienten erforderlichen Pneumonieprophylaxe. Allerdings waren

einige unserer schwerstkranken Patienten ohnehin intubiert oder hatten eine Tracheotomie erhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit interessierte uns vor allem die Dosierung und die sich daraus möglicherweise ergebenden Konsequenzen. Durch schnelle Infusion wurden initial 100 - 200 ml der 0,8-%igen Chlormethiazollösung infundiert. Damit tritt innerhalb weniger Minuten (3 - 5 min.) ein tiefer Schlafzustand ein, der sichtbar mit einer Muskeler schlaffung einhergeht. Mit Erreichen dieses Schlafzustandes mußte die Infusionsgeschwindigkeit erheblich reduziert werden. Die Tropfgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß einerseits ein ruhiger Schlafzustand resultiert, andererseits der Kranke durch Schmerzreize weckbar war. In der Behandlung des Delirium tremens ergeben sich für die ersten 24 Stunden der Therapie Infusionsmengen von 1500 - 2500 ml, in den folgenden 24 Stunden werden nur noch 1000 - 2000 ml benötigt. Diese Dosierung wird für einige Tage beibehalten und dann möglichst auf eine orale Substitution umgestellt. Im eigenen Krankengut waren zur Sedierung der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma sehr viel geringere Gesamtmengen erforderlich. Die Initialdosis betrug 100 - 150 ml, nur in 8 von 65 Fällen waren Mengen bis zu 250 ml erforderlich. Danach wurden im Mittel 728 ± 388 ml/24 Std. der 0,8-%igen Lösung infundiert. Aus der mittleren Infusionsgeschwindigkeit von 54,3 ml/Std. und ihrer relativ hohen Streuung von 24,4 ml/Std. geht hervor, daß starke individuelle Dosierungsunterschiede gemacht werden mußten. Häufig war nur eine intermittierende Infusion von Chlormethiazol erforderlich, um die Patienten ausreichend zu sedieren.

Die Flüssigkeitsbilanz/24 Std. (s. Abb. 1) zeigte keine Abhängigkeit von der Menge der infundierten Chlormethia-

zollösung. Die zur ausreichenden Sedierung erforderliche Chlormethiazol-Menge wurde dabei in die Bilanzierung aufgenommen.

Überraschend waren die häufig zu korrigierenden acidotischen Stoffwechsellagen unserer Patienten (s. Tab. 6). Dabei handelte es sich um eine gemischte Acidose. Metabolische und respiratorische Komponenten waren vermischt. Die Tab. 6 zeigt weiterhin eine Beziehung zwischen dem Grad der Acidose und der verabreichten Menge an 0,8-%iger Chlormethiazollösung. Das ist nicht verwunderlich; denn der pH der Lösung beträgt 6,5. Danach müssen bei der früher verwendeten 2-%igen Lösung mit einem pH von 2,9 sehr viel ausgeprägtere Acidosen entstanden sein.

Die Beobachtungen in der Klinik bei der Sedierung Schädel-Hirn-Verletzter mit Chlormethiazol i.v. und einer deutlichen acidotischen Stoffwechsellage sowie eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion von Hunden unter Chlormethiazol-Narkose, veranlaßten zu den eigenen Nierenfunktionsuntersuchungen am Hund unter Chlormethiazolinfusion.

Bekannt sind Nierenfunktionseinschränkungen unter der Narkose (BIHLER, GUNDLACH, MAY u. LÖBKE, 1970; BLACKMORE, ERWIN, WIEGAND u. LIPSEY 1960; DEUTSCH, GOLDBERG, STEPHEN u. WU, 1966; BIHLER, 1967; HABIF, PAPPER, FITZPATRICK, LOWRANCE, SMYTHE and BRADLEY, 1951). So war eine Nierenfunktionseinschränkung unter entsprechender Sedierung mit Chlormethiazol nicht auszuschließen.

Nachdem Chlormethiazol keine Proteinbindung zeigt (ALLGEN, LINDBERG u. ULLBERG, 1963) , war eine vollkommene glomeruläre Filtration anzunehmen. Ein Vergleich unserer Nierenfunktionsprüfungen bei Hunden unter Pentobarbital-Na-

Narkose und Chlormethiazol-Narkose war gestattet; denn CORCORAN und PAGE (1943) konnten nachweisen, daß die normale Dosierung von Pentobarbital-Natrium keine Nierenfunktionseinschränkung nach sich zieht. Es zeigte sich jedoch nur eine Clearance für Chlormethiazol von 15 % der glomerulären Filtration (GFR). Die Abb. 5 zeigt zwischen Chlormethiazol-Clearance und Urinflow eine lineare Funktion. Daraus und aus der niedrigen glomerulären Filtration kann nun auf eine passive Rückresorption für Chlormethiazol im Tubulus geschlossen werden (MAROSKE, u. WEINER, 1968; HOOK u. MOORE, 1969). Nach WALSER (1966) läßt die gleiche Relation zwischen Urinflow und Clearance einer Substanz bei niedrigem und hohem Plasmaspiegel die Möglichkeit eines aktiven Transportes weitgehend ausschließen. Allerdings läßt sich mit den vorgenommenen Untersuchungen nicht sicher entscheiden, ob nicht eine geringe Rückresorption oder auch eine Sekretion stattfinden (TORRETTI, WEINER u. MUDGE, 1962; WEINER u. MUDGE, 1964). Eindeutig ließ sich eine Abhängigkeit der Chlormethiazol-Clearance von der Urinacidität nachweisen (Abb. 6). Diese Abhängigkeit erklärt sich aus der Tatsache, daß Chlormethiazol als schwache Säure ($pK_a = 4,7$) bereits bei den von uns gemessenen pH-Verschiebungen in seinem Verteilungsgrad zwischen ionisiertem und nicht-ionisiertem Anteil deutlich beeinflußt wird. Bei einer Verschiebung in den sauren Bereich nimmt der nicht-ionisierte Anteil und damit auch der tubuläre Rücktransport zu (s. Tab. 9) (GUTMAN, DAYTON, YU, BERGER, CHEN, SICAM u. BURNS, 1960; SCHLEGEL, PARRY, BETHEIL u. BLOCH, 1953).

Für die Klinik muß aus diesen Experimenten gefolgert werden, daß Chlormethiazol bei stärkeren Verschiebungen des Urin-pH in den sauren Bereich vermindert ausgeschieden wird. Gerade in der Klinik konnten erhebliche Acidosen

des Patientenkollektivs beobachtet werden. Andererseits konnten BERSENTES u. SIMMONS (1967) sowie ZIMMERMANN (1966) zeigen, daß die Nierendurchblutung und GFR in der Acidose abnehmen. Somit muß auch aus diesem Grunde eine verminderte Chlormethiazolausscheidung angenommen werden.

Eine tatsächliche Einschränkung der Nierenfunktion durch Chlormethiazol konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich über den Acidose-Effekt kommt es zur Einschränkung der Nierenfunktion. Eine Nierenfunktionsbeeinflussung durch die von anderen Autoren beobachteten Blutdruckabfälle möchten wir bis auf seltene Ausnahmen ausschließen. GASTAGER, HAAS u. WEINKAMER (1964) beobachteten Blutdruckabfälle um 10 - 20 mmHg für den systolischen Druck. Blutdruckabfälle von 100 mmHg (SATTES, 1966) wurden nach Chlormethiazolgabe nur selten beobachtet und sind sicher nicht auf Chlormethiazol alleine zurückzuführen. HUHN u. BÖCKER (1966) empfehlen deshalb die Chlormethiazolinfusion mit der Infusion eines Plasmaexpanders oder wässrigen Lösung zu kombinieren. WILSON, STEPHEN u. SCOTT (1969) beobachteten lediglich eine Steigerung der Herzfrequenz unter der Infusion von Chlormethiazol, das Herzschlagvolumen blieb unbeeinflusst. Die Autoren kommen aufgrund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß Chlormethiazol ein geeignetes Sedativum auf einer Intensivstation - auch für die künstliche Beatmung - darstellt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Vergleichende Clearance-Untersuchungen an Hunden zeigten, daß im Vergleich zur Pentobarbital-Na-Narkose unter einer Chlormethiazol-Narkose in Acidose und Alkalose der Urinflow, die Inulin-Clearance und der effektive renale Plasmastrom abnehmen. Diese Veränderungen sind jedoch nicht an Chlormethiazol gebunden sondern durch Beseitigung der Acidose aufzuheben. Die Chlormethiazol-Clearance beträgt nur 1/7 der Inulin-Clearance, sie ist von der Urinacidität abhängig. In der Alkalose nimmt der tubuläre Rücktransport von Chlormethiazol, der offensichtlich weitgehend als passive Rückdiffusion stattfindet, ab.

Chlormethiazol eignet sich sehr gut zur Sedierung von Schädel-Hirn-verletzten Patienten. Dabei sind strenge klinische Überwachung, Ausgleich des Säure-Basen-Haushaltes und individuelle Dosierung erforderlich. Deshalb sollte Chlormethiazol als Infusion nur auf einer Wach- und Intensivstation appliziert werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALLGEN, L.-G., H.U.LINDBERG and S.ULLBERG :
Tissue Distribution, Excretion and
Metabolism of Heminevrin.
Nordisk psykiatrisk Tidsskrift 17, 13, (1963)
- AUBERGER, H. :
Intravenöse Xylocain-Distraneurin-
Anästhesie.
Zschr. f. Prakt. Anästh. u. Wiederbel.
3, 32 - 38 (1968)
- BAUER, A. :
Die medikamentös gesteuerte Sucht.
Arzneim.-Forsch. 20, 864-865 (1970)
- BENKE, A., W. UNGER :
Distraneurin als Basisnarkotikum bei Ikterus.
Z. prakt. Anästh. u. Wiederbel. 5, 327 (1970)
- BERGENER, M. and K.NELLER :
Clinical use of chlormenthiazole in
geriatric psychosis.
Suppl. 192, ad vol 42, 1966, to Acta
psychiatrica Scandinavica
- BERGENER, M., J.FRITSCHKA :
Zur Klinik und Therapie des Delirium
tremens unter besonderer Berücksichtigung
der Chlormethiazol-Behandlung.
Nervenarzt 36, 156 - 161 (1965)
- BERSENTES, Th.J. and D.H.SIMMONS :
Effects of acute acidosis on renal
hemodynamics.
Amer. J. Physiol. 212, 633 (1967)
- BIHLER, K. :
Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie bei
urologischen Eingriffen.
Urologe 6, 160 - 162 (1967)
- BIHLER, K., G.GUNDLACH, P.MAY, P.LÖBKE :
Einfluß der Periduralanästhesie mit Prilocain
(Xylonest^R) auf die Nierenfunktion.
Z. f. Anästh. u. Wiederbel. 5, 111-116 (1970)

- BISCHOF, H.L.: Zur Pathogenese des Alkoholdelirs.
Dargestellt aufgrund von Beobachtungen
an 209 Fällen.
Nervenarzt 40, 7, 318 - 325 (1969)
- BLACKMORE, W.P., K.W.ERWIN, O.F.WIEGAND and R.LIPSEY :
Renal and Cardiovascular Effects of
Halothane.
Anesthesiology 21, 489 - 495 (1960)
- BÜCKER, F.: Besondere Verlaufsformen des Alkoholde-
lirs unter der Behandlung mit Distraneurin.
Med. Monatsschrift 12, 558 - 559 (1973)
- BOLTE, A. u. G.STEINBRÖCK:
Chlormethiazol (Distraneurin) bei thera-
pieresistenten eklamptischen Anfällen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 144-145 (1969)
- BRATTON, A.C. and E.K.MARSHALL jr.:
A New Coupling Component for Sulfanilamide
Determination.
J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)
- BRAUN, J.P. u. E.LUNGERSHAUSEN:
Mitteilung über einen Suicidversuch mit
Chlormethiazol.
Nervenarzt 40, 438 - 440 (1969)
- BURMEISTER, H., K.IBE und K.-H.BEYER:
Klinik und Toxikologie einer akuten Chlor-
methiazol (Distraneurin)-Intoxikation.
Arch. Toxikol. 22, 3, 137 - 149 (1966)
- CONDIE, R.G. and M.E.TUNSTALL:
Chlormethiazole as a Sedative in
Normal Labour.
Acta anaesth. Scand. XXXVII, 37,
192 - 197 (1970)
- CORCORAN, A.C. and I.H.PAGE:
Effects of Anesthetic Dosage of Pento-
barbital Sodium on Renal Function and
Blood Pressure in Dogs.
Amer. J. Physiol. 140, 234 - 239 (1943)

- DEICH, F.: Neue therapeutische Möglichkeiten in der Geriatrie.
Therap. d. Gegenwart 112, 1792-1806 (1973)
- DEUTSCH, S., M. GOLDBERG, G. W. STEPHEN and W.-H. WU :
Effects of Halothane Anesthesia on Renal Function in Normal Man.
Anesthesiology 27, 793 - 804 (1966)
- DUNDEE, J. W.: Chloromethiazole - A new intravenous anaesthetic ?
Brit. J. Anaesth. 30, 409 (1958)
- DUFFUS, G. M., M. E. TUNSTALL, R. G. CONDIE und I. Mc GILLIVRAY:
Distraneurin zur Verhütung der Eklampsie und Herabsetzung der perinatalen Mortalität.
J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth. 76, 645 (1969)
- FRITSCHKA, J. und M. BERGENER:
Behandlung des Delirium tremens mit Chloromethiazol.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 1632-1635 (1964)
- FEUERLEIN, W.: Neuere Ergebnisse der Alkoholdelir-Forschung.
Nervenarzt 38, 11, 492 - 500 (1967)
- GASTAGER, H., I. HAAS und E. WEINKAMER:
Erfahrungsbericht über die Anwendung von Distraneurin in der Psychiatrie.
Wien. klin. Wschr. 76, 639 - 644 (1964)
- GASTAGER, H.: Experience with chloromethiazole in agitated conditions.
Acta psychiatr. scand. 42, Suppl 192, 185 - 186 (1966)
- GASTAGER, H., I. HAAS und E. WEINKAMER:
Erfahrungsbericht über die Anwendung von Distraneurin in der Psychiatrie.
Wien. klin. Wschr. 76/38, 639-644 (1964)
- GEISLER, L. und D. HERBERG:
Untersuchungen über den Einfluß einiger häufig verwendeter Pharmaka auf die Erregbarkeit des Atemzentrums beim Menschen.
Therapiewoche 47, 1941 - 1943 (1967)

GESSLER, U., V. HEINZE und K. SCHRÖDER:

Zur Behandlung gehäufter eklamptischer Anfälle bei der chronischen Niereninsuffizienz.

Fortschr. Med. 84, 303 - 304 (1966)

GIACOBINI, E. and I. SALUM:

Treatment of Delirium Tremens. A comparative study of different therapeutic methods in 434 cases.

Acta psychiatr. Scand. 37, 198-208 (1961)

GLATT, M.M., H.R. GEORGE and E.P. FRISCH:

Evaluation of chlormethiazole in treatment for alcoholic with-drawal syndrome.

Suppl. 192, ad vol 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica

GLATT, M.M., D.M. LEWIS and D.T. WILSON:

An Oral Method of the Withdrawal Treatment of Heroin Dependence: A Five Years' Study of a Combination of Diphenoxylate (Lomotil) and Chlormethiazole (Heminevrin).

Br. J. Addict. 65, 237 - 243 (1970)

GLATT, M.M. and P. FRISCH:

Chlormethiazole in Alcoholism.

Current psychiat. therap. 9, 132-135 (1969)

GSELL, S., G. OSSENKOPP und H.D. WEIGELT:

Atem- und Herzstillstand unter Distraurin.

Nervenarzt 43, 635 - 639 (1972)

GUTMAN, A.B., P.G. DAYTON, T.F. YO, L. BERGER, W. CHEN,

L.E. SICAM and J.J. BURNS:

A Study of the Inverse Relationship between pKa and Rate of Renal Excretion of Phenylbutazone Analogs in Man and Dog.

Am. J. Med. 29, 1017 - 1033 (1960)

HABIF, D.V., E.M.PAPPER, H.F.FITZPATRICK, P.LOWRANCE,
C. MC SMYTHE and S.E.BRADLEY:

The Renal and Hepatic Blood Flow, Glomerular Filtration Rate, and Urinary Output of Electrolytes During Cyclopropane, Ether and Thiopental Anesthesia, Operation, and the Immediate Postoperative Period.

Surgery 30, 241 - 255 (1951)

HERBERTZ, G. und H.REINAUER:

Stoffwechsel von Chlormethiazol in der Ratte.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 270, 192 - 202 (1971)

HOOK, J.B. and K.E.MOORE:

The renal handling of α -methyltyrosine.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 168, 310 - 314, (1969)

HUFFMANN, G. und B.LEVEN:

Über Behandlungserfolge mit Distraneurin bei Alkohol- und Medikamentendelirien.

Therapie der Gegenwart 104, 1663 - 1675 (1965)

HUFFMANN, G.: Indikation und Mißbrauch von Distraneurin.
Med. Welt 17, 1373 - 1374 (1966)

HUHN, A. and F.BÜCKER:

Effect of chlormethiazole upon the clinical course of alcoholic delirium.

Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica

HUHN, A. und F.BÜCKER:

Behandlung des Delirium tremens.

Dtsch. Med. Wschr. 6, 261 - 263 (1967)

KNAUFF, H.G.: Sedierung von Leberkranken.

Therapiewoche 18, 782 (1968)

KOBAL : Spezielle Probleme in der Geriatrie.

Ärztl. Praxis 25, 68 2947-2951 (1973)

- LECHAT, P.: Toxicological and Pharmacological Properties of Chlormethiazole.
Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.
- LEIVONEN, P., STERNIJ and C.J. THESLAFF:
Experience with three drugs in ambulatory treatment of alcoholpatients.
Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.
- LIPPERT, E.W.A.: Eine neue Möglichkeit ambulanter Behandlung neurotischer Alkoholiker.
Österr. Monatsschr. f. Allgemeinmed.
"Der praktische Arzt" 25/287,
484 - 500 (1971)
- LUNDQUIST, G.: The risk of dependence on chlormethiazole.
Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.
- LUNDQUIST, G.: The clinical use of chlormethiazole.
Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.
- MADDEN, J.S., D.JONES and E.P.FRISCH:
Chlormethiazole and Trifluoperazine in Alcohol Withdrawal.
Brit. J. Psychiatr. 115, 1191-1192 (1969)
- MANZ, F.: Zur Therapie symptomatischer Psychosen.
Med. Klinik 64, 7, 299 - 303 (1969)
- MAROSKE, D. and I.M.WEINER:
The renal handling of zoxazolamine (Flexin).
Pharmacol. Exp. Therap. 159, 409-415 (1968)
- MAROSKE, D., K.NABER, H.PELZL und K.H.BICHLER:
Distraneurin beim Schädelhirntrauma ?
im Druck
- MAROSKE, D., K.NABER und K.H.BICHLER
Unveröffentlichte Ergebnisse.

MAXION, H. und E. SCHNEIDER:

Der Einfluß von Chlormethiazol (Distraneurin) auf das Schlaf-Elektroenzephalogramm nach Alkohodelir.

Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmak.
(Fortschr. in Theorie, Klinik u. Praxis)
3, 233 - 238 (1970)

NEUBÖSER, D. und V. HECKEROTH:

Distraneurin - eine wesentliche Bereicherung der Therapie bei Präeklampsie und Eklampsie.

Geburth. u. Frauenheilk. 34, 558-562 (1974)

POPPER, H., E. MANDEL und H. MAYER:

Zur Kreatininbestimmung im Blut.

Biochem. Z. 291, 354 (1937)

RAUCOULES, E., J. LEVEQUE und M. LEVEQUE:

L'héminevrine en pris orale dans la thérapeutique des accidents aigus de l'ethylisme.

J. Med. Bordeaux 137, 590 - 595 (1960)

SALUM, I.:

Indications for Chlormethiazole in treatment of alcoholic patients.

Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.

SALUM, I.:

The Clinical Use of Heminevrin.

Nord. psychiatr. Tidskr. 17, 20-29 (1963)

SATTES, H.:

Treatment of Delirium tremens with Chlormethiazole.

Acta Psychiatr. Scand. 42, Suppl. 192, 139 - 143 (1966)

SATTES, H., M. M. GLATT and H. GASTAGER:

Chlormethiazole treatment of abstinence symptoms after drug withdrawal.
Preliminary reports.

Suppl. 192, ad vol. 42, 1966, to Acta psychiatrica Scandinavica.

- SATTES,H.: Suchtgefahr bei Distraneurin.
Med. Klinik 64, 10, 430 - 433 (1969)
- SATTES,H.: Die Behandlung des Delirium tremens mit
Distraneurin.
Med. Klinik 59, 38, 1515 - 1517 (1964)
- SCHEID,W. und A.HUHN:
Neuere Wege in der medikamentösen Behandlung
des Alkoholdelirs.
Neurolog.-Psychiatr. 32, 9, 490-494 (1964)
- SCHIESSEL,R. und P.SPORN:
Pulmonale Komplikationen im Zusammenhang mit
hochdosierter intravenöser Chlormethazolme-
dikation bei Delirium tremens.
Anaesthesist 23, 59 - 61 (1974)
- SCHLEGEL,J.U., W.L.PARRY, J.J.BETHEIL and A.L.BLOCH:
Study of Relationship between pH of Urine
and Sodium and Potassium Excretion.
Proc. Soc. f. Exper. Biol. and Med.
84, 223 - 225 (1953)
- SCHMEHLING,E.: Atemdepression nach Distraneurin ?
Nervenarzt 38, 266 - 269 (1967)
- SCHOLZ,B.: Eklampsiebehandlung mit Chlormethiazol
(Distraneurin)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 2, 139-142 (1969)
- SCHRECK,H.P.: Behandlung provozierte Alkoholentzugsdelirien.
Med. Klinik 68, 5, 153 - 157 (1973)
- STONE,J.E., J.WELLS, W.B.DRAPER and R.W.WHITEHEAD:
Changes in renal blood flow in dogs during
the inhalation of 30 % Carbondioxide.
Amer. J. Physiol. 194, 115 (1958)
- SVEDIN,C.O.: Side effects on chlormethiazole therapy.
Acta psychiatr. scand. 42, Suppl. 192,
199 - 201 (1966)

- SVEDIN, C.O.: Tissue Distribution of Chlormethiazole and Compatibility with Ethanol and Certain Drugs.
Acta psychiatr. scand. 42, Suppl. 192, 27 - 34 (1966)
- TORRETTI, J., I.M. WEINER and G.H. MUDGE:
Renal Tubular Secretion and Reabsorption of Organic Bases in the Dog.
J. of Clin. Invest. 41, 793-804 (1962)
- WALSER, M., D.G. DAVIDSON and J. ORLOFF:
The renal clearance of alkali-stable inulin.
J. clin. Invest. 34, 1520 - 1523 (1955)
- WALSER, M.: Mathematical aspects of renal function: The dependence of solute reabsorption on water reabsorption and the mechanism of osmotic natriuresis.
J. Theor. Biol. 10, 307 - 326 (1966)
- WEINER, I.M. and G.H. MUDGE:
Renal Tubular Mechanism for Excretion of Organic Acids and Bases.
Am. J. Med. 36, 743 - 762 (1964)
- WEINER, I.M., K.C. BLANCHARD and G.H. MUDGE:
Factors influencing renal excretion of foreign organic acids.
Am. J. Physiol. 207, (5), 953-963 (1964)
- WILSON, J., G.W. STEPHEN and D.B. SCOTT:
A Study of the Cardiovascular Effects of Chlormethiazole.
Brit. J. Anaesth. 41, 840 (1969)
- ZGAGA, N.: Neue Möglichkeiten der Beherrschung psychomotorischer und zerebralsklerotischer Unruhezustände in der Altsaltsgeriatrie.
Wien. med. Wschr. 121, 37, 648-650 (1971)
- ZIMMERMANN, W.E.: Die Beeinflussung der Nieren- und Hirndurchblutung durch Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes im Schock beim schweren Unfall.
Unfallheilk. 87, 125 (1966)

Lebenslauf

Am 8. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Architekten Harald Thaut und dessen Ehefrau Ruth geb. Adloff in Hamburg geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Grundschule in Paderborn. Dort schlossen sich neun weitere Schuljahre am Gymnasium Theodorianum an, die mit der bestandenen Reifeprüfung am 24. Februar 1966 endeten.

Im Sommersemester 1966 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn mit dem Studium der Zahnheilkunde, das ich nach zehn Semestern am 24. Juni 1971 mit bestandenem Staatsexamen abschloß. Anschließend leistete ich bis zum Dezember 1972 meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr als Stabsarzt an der Zahnstation Frankenberg/Eder ab.

Seit Januar 1973 bin ich in Bielefeld in einer kassenärztlichen Praxis als Assistenzzahnarzt tätig.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Bommer, Dimroth, Haan, Havemann, Hennis, Hering, Heuser, Hupe, Janke, Karlson, Korb, Mahr, Mann, Niemeyer, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rodeck, Rohen, Rosemann, Salfeld, Schmid, Schmidt, Schnell, Seidel, Siegert, Vogt, Voss, Walcher, Witzel, Zilliken.

Die erste Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 19. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die zweite Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 18. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.

Die dritte Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 17. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die vierte Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 16. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.
Die fünfte Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 15. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die sechste Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 14. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.
Die siebente Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 13. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die achte Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 12. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.
Die neunte Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 11. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die zehnte Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 10. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.

Die elfte Abtheilung des Buches ist eine Geschichte der
Kunst des 9. Jahrhunderts, die von der Renaissance
bis zur Gegenwart reicht. Die zwölfte Abtheilung
enthält eine Geschichte der Kunst des 8. Jahrhunderts,
die von der Renaissance bis zur Gegenwart reicht.

